

Studies on drinking behavior, personality and L-dopa induced hallucination of idiopathic Parkinson's disease patients

著者	藤井 千枝子
内容記述	Thesis (Ph. D. in Medical Sciences)--University of Tsukuba, (A), no. 2426, 2000.3.24 Includes supplementary treatises Includes bibliographical references
発行年	2000
その他のタイトル	孤発性パーキンソン病患者の飲酒様態、パーソナリティおよびL-ドーパ誘発性幻覚に関する研究
URL	http://hdl.handle.net/2241/6117

氏 名 (本 籍)	藤 井 千枝子 (神奈川県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 2426 号
学位授与年月日	平成 12 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学 位 論 文 題 目	Studies on Drinking Behavior, Personality and L-dopa Induced Hallucination of Idiopathic Parkinson's Disease Patients (弧発性パーキンソン病患者の飲酒様態, パーソナリティおよびL-ドーパ誘発性幻覚に関する研究)
主 査	筑波大学教授 医学博士 白 石 博 康
副 査	筑波大学教授 医学博士 庄 司 進 一
副 査	筑波大学教授 医学博士 紙 屋 克 子
副 査	筑波大学助教授 医学博士 有 波 忠 雄

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は, 静止時の振戦, 無動症, 筋硬直などを主症状とする運動系疾患である。これらの症状は未知の原因により, 脳の黒質線状体のドーパミン系ニューロンが減少し, ドーパミンが欠乏するために起こるとされている。最近, 若年性PDに関連した遺伝子として α -Synuclein gene や Parkin gene が報告されたが, PD の 90% 以上を占め, 高齢者に多い孤発性パーキンソン病 (idiopathic Parkinson's disease : IPD) については未だ原因となる遺伝子は見出だされていない。一方, 神経毒である MPTP が PD と同様の症状を引き起こすことから, 外来因子の影響も考慮されるようになった。これまで米国白人の PD 患者には嫌酒傾向があり, Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) による心理特性として新奇追究性が低く, 損害回避性が高いことが見出だされている。また, L-dopa を投与されている PD 患者の 20 ~ 30% に幻覚が出現するが, それには個体差があると報告されている。

本研究は以下の項目を目的として行なった。

1. IPD 患者の嫌酒傾向にアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の遺伝的多型が関与しているか否かを DNA 試料を用いて, 相関関係を調べる。
2. TPQ による PD 患者の調査は, 米国白人についてのみの報告であるので, 日本人でも同様の傾向を示すか調べる。
3. L-dopa 誘発性幻覚の遺伝的背景を検索するため, ドーパミン作動性神経系に共存し, ドーパミンの遊離を制御するコレシストキニン (CCK) の前駆体遺伝子多型との相関を調べる。

(対象と方法)

[IPD 患者群]: 神経内科医 3 名によって診断された外来患者 116 名 (関東地方の 4 病院; 男性 48 名, 女性 68 名) を対象とした。なお研究に先立ち患者には研究の説明を行なった後, 文書にて同意を得た。IPD 患者 116 名のうち 93 名については, 面接調査により月平均飲酒量 (ethanol g/person) を聴取した。Personality を検索するために, 67

名の患者に対して面接調査により TPQ を実施した。また CCK 遺伝子型のためには 116 名全員を対象とした。

[対照群]：ALDH2 遺伝子型および飲酒量調査については 297 名、TPQ 調査は 69 名を対象とした。飲酒量と TPQ はいずれも質問紙によって調査した。さらに CCK 遺伝子型については、95 名を対象とした。TPQ 調査、CCK 遺伝子のコントロールは患者群と年齢、地域をマッチングさせたが、ALDH2 遺伝子型、飲酒量調査はコントロール群は患者群よりも若い人を対象とした。

IPD 患者および対照群の ALDH2, CCK タイピングのための DNA は末梢血より抽出し、PCR 法 (Polymerase chain reaction) にて増幅し、SSCP 法 (singlestrand-conformational change polymorphism) および PCR-direct sequencing により遺伝子型を決定した。

統計学的解析は、多型性変異の遺伝子頻度を IPD 群と対照群で比較し、 χ^2 検定を行なった。平均飲酒量と TPQ は、一元配置分散分析により分析した。連鎖不平衡の検定は、Program ASSOCIATE (version 2.32 j.OTT) により行なった。

(結果)

ALDH2 の遺伝子型分布は患者群と対照群との間に有意差はみられなかった。しかし、遺伝子型別の飲酒量を両群で比較すると IPD 患者の飲酒量は、遺伝子型、ALDH2*1/ALDH2*1 および ALDH2*1/ALDH2*2 において対照群よりいずれも有意に低いことが示唆された ($D < 0.01$)。TPQ 調査により、IPD 群においては新奇追求性が対照群より有意に低い傾向を示し ($p < 0.05$)、損害回避性が有意に高い ($p < 0.0001$) ことが判明し、米国白人と同様の傾向が見出された。CCK に関しては -196 (G/A), -45 (C/T), 1270 (C/G), 6662 (C/G) に多型が検出され、-45 (C/T) と 1270 (C/G) の遺伝子は遺伝子型は完全に一致し、-45 (C/T) と -196 (G/A) との間には連鎖不平衡が見られた。これらの多型性変異のうち、-45 (C/T) に関し、IPD 群と対照群の遺伝子型の分布に有意傾向が見られた ($\chi^2 = 7.95, p = 0.018$, Bonferroni correction; $p = 0.054$)。この -45 (C/T) の遺伝子型を患者群内で比較すると、幻覚のある群は幻覚のない群より T 遺伝子を持つ割合が高かった ($\chi^2 = 8.08, P = 0.018$, Bonferroni correction; $p = 0.126$)。

(考察)

IPD 患者の嫌酒傾向は確認された。その理由として ALDH2 遺伝子型の違いよりむしろ病前気質、とくに損害回避性が高く、新奇追求性が低いといった IPD 患者の心理特性が関与していることが推測された。IPD 患者のこれらの特徴は日本人および米国白人に共通してみられるものであり、人種的、文化的違いを越えた特徴であることが示唆された。また CCK gene promoter 領域の -45 (C/T) 多型において、対照群と比べ IPD 患者群の遺伝子型分布の差が見られ、とくに IPD 患者群のうち幻覚のある群に T allele が多く見られたことは、今後 L-dopa 投与患者の 20 ~ 30% に出現する幻覚の出現機序を説明していくうえで重要なデータとなると思われる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、孤発性パーキンソン病 (IPD) 患者には、嫌酒傾向があり、これは ALDH2 遺伝子型の違いによるものではなく、TPQ 人格検査による損害回避性が高く、新奇追求性が低いという人格特性が関与していることを示した。同様の傾向は、米国白人の IPD 患者においても報告されており、IPD 患者にみられるこれらの特徴は、人種的、文化的違いを越えた特徴であることを示唆した。

また、ドーパミンの遊離を制御するコレシストキニン (CCK) 遺伝子型の多型のうち、T 型は IPD 群に多く、特に L-dopa 誘発性幻覚をもつ群に傾向があることを見出した。しかし、この結果の確認にはさらに多数の症例による検討が必要である。

本研究は、今後のパーキンソン病患者の病態研究にとって基礎的資料となるものと評価できる。
よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。